



4

Comité de tumores de beneficio clínico

Clara Martorell Puigserver



Clara Martorell Puigserver

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca.

Índice

1. ¿Por qué un Comité de tumores?
2. Innovación terapéutica y valor
3. ¿Para qué un Comité de tumores?
4. A propósito de un caso
5. Beneficio clínico
6. ¿Cómo se organiza el Comité de tumores de beneficio clínico?
7. Escalas de valoración de beneficio clínico
8. Conclusiones
9. Bibliografía

1. ¿Por qué un Comité de tumores?

La atención oncológica es un proceso multidisciplinario que implica una labor coordinada de múltiples especialidades que se ocupan de una parte específica en la asistencia al paciente oncológico. Actualmente, en la mayoría de los centros, esta labor asistencial multidisciplinaria no es posible sin los Comités de tumores. La discusión del caso desde todos sus puntos de vista, con las aportaciones de cada uno de los integrantes del grupo, facilita la decisión asistencial y proporciona al mismo tiempo refuerzo a cada uno de los participantes. Desde un punto de vista de gestión de recursos sanitarios, el trabajo oncológico mediante el Comité de tumores proporciona un uso más económico y racional de estos recursos, ya que el trabajo simultáneo de los diferentes especialistas permite compartir el mismo tiempo para el conocimiento del caso y la toma de decisiones¹.

Históricamente, los Comités de tumores se han organizado por localización u órgano afectado por el tumor, y los miembros suelen ser oncólogos, cirujanos, radioterapeutas, patólogos y radiólogos. Sus principales funciones son:

- Asesoramiento clínico en el manejo del caso.
- Toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.
- Organización de los flujos de pacientes.
- Protocolización de patologías.

El papel del farmacéutico hospitalario en estos comités varía mucho en cada hospital y su participación depende en gran medida de la capacidad asistencial². En nuestro hospital, asistimos de manera sistemática exclusivamente al Comité de trasplante de progenitores hematopoyéticos, por la elevada implicación que tiene en la gestión de los fármacos y la complejidad del manejo del paciente.

Con la creciente complejidad del proceso oncológico, no solo en su tratamiento, sino también en su diagnóstico, ha surgido la necesidad de crear otros tipos de comités que no están centrados ni basados en la localización física del tumor. Así, por ejemplo, en muchos

centros ya existen comités de tumores de biología molecular o comités de tumores de cáncer hereditario. En estos, además de las funciones clásicas de los comités de tumores, también se discuten aspectos relativos a la

necesidad o la idoneidad de ciertas pruebas diagnósticas o de cribado, la implicación pronóstica de algunos resultados y la adecuación de diferentes aproximaciones terapéuticas según el conocimiento molecular del tumor³.

2. Innovación terapéutica y valor

Existe una preocupación creciente en el campo de la oncología acerca del grado de innovación terapéutica y del beneficio clínico de algunos de los tratamientos comercializados en los últimos años⁴⁻⁷. A esta preocupación se añade el alto coste de la mayoría de los fármacos. En un estudio presentado en el congreso de la European Society of Medical Oncology (ESMO) en 2019 se pone de manifiesto esta incertidumbre⁸.

En el ámbito sanitario, la innovación resulta un factor fundamental para la mejora de la asistencia sanitaria y de la salud en general, ya que el desarrollo de medicamentos innovadores ha logrado grandes avances en resultados de salud, curando enfermedades, alargando la esperanza de vida, reduciendo la progresión de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Uno de los principales retos consiste en la definición de "innovación farmacéutica". La innovación farmacéutica va más allá del desarrollo de un medicamento para su aprobación regulatoria, porque un fármaco novedoso solo se convierte en innovación si añade valor. Mu-

chos autores han intentado definir lo que es innovación y la mayoría coinciden en incluir conceptos como avance terapéutico y mejora de resultados en salud, distinguiéndola así de la simple comercialización de nuevos productos^{9,10}. Estableciendo una calificación de la innovación utilizada ya por otros autores, Ward *et al.*¹¹ realizaron un estudio retrospectivo de los fármacos incluidos en el *British National Formulary* de 2001 a 2012, y hallaron una alta tasa de ineficiencia en el desarrollo de nuevos fármacos en general y de antineoplásicos en particular. En los últimos tiempos, la caracterización de la innovación farmacéutica se está convirtiendo en un elemento fundamental de la evaluación, la regulación y la financiación de nuevos medicamentos en los países desarrollados. Las diferencias entre lo que un sistema u otro considera innovación y las pautas para recompensarla hacen que exista un creciente debate sobre la necesidad de una cierta homogeneización.

Los parámetros empleados en la evaluación regulatoria se centran en la demostración experimental de calidad, eficacia y seguridad,

excluyendo explícitamente los aspectos de tipo económico, de modo que la sola demostración de eficacia clínica, aunque no necesariamente incremental respecto a otras opciones disponibles, y de una seguridad que no comprometa el beneficio, basta para conseguir la autorización de comercialización. No obstante, esta autorización no implica que el producto aporte un valor añadido.

En conclusión, el concepto de innovación farmacéutica admite múltiples matices e inter-

pretaciones. En la literatura no existe consenso sobre los elementos que deben valorarse para definir un fármaco como innovador, ni tampoco sobre la forma idónea de clasificación de los fármacos considerados innovadores. Tan solo está claro que se trata de una noción que depende del momento en que se formula la pregunta, que abarca múltiples dimensiones y que implica cierto grado de subjetividad.

3. ¿Para qué un Comité de tumores?

Al igual que la complejidad del proceso oncológico ha llevado a nuevas necesidades, la complejidad del tratamiento farmacológico y del acceso a determinados tratamientos de forma precoz y ágil nos han llevado también al desarrollo de estructuras para evaluar la idoneidad de los tratamientos en ciertas circunstancias. Con el Decreto Ley 1015/2009¹² que regulaba el acceso a medicamentos en situaciones especiales, en nuestro hospital se creó un circuito para garantizar su cumplimiento. El médico solicitante, con el consentimiento del paciente y de su jefe de servicio, realizaba una solicitud al servicio de farmacia, que se encargaba de obtener la autorización de la dirección del hospital para el tratamiento solicitado. En los últimos años, las situaciones en que nos encontramos con necesidad de usar fármacos en indicaciones no contem-

pladas en la ficha técnica han aumentado por varios motivos:

- El aumento de los programas para obtener fármacos como uso compasivo y medicamentos extranjeros.
- El tiempo entre la aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de una indicación en ficha técnica y la resolución de financiación, y por tanto la evaluación por la comisión autonómica y su disponibilidad de uso en el hospital.
- La mayor supervivencia de los pacientes que requieren tratamientos en líneas avanzadas con escasa evidencia.

4. A propósito de un caso

Hace unos meses, en nuestro hospital surgió la necesidad de realizar una valoración conjunta de un caso complejo, pero habitual en la práctica clínica diaria. Un varón de 78 años con cáncer rectal tratado con más de cinco líneas de tratamiento para enfermedad avanzada demandaba a su oncólogo más tratamiento. En ese momento, el único fármaco que no había recibido el paciente era el regorafenib, que en nuestra comunidad autónoma debe solicitarse por paciente debido al dudoso beneficio que aporta. Por la relación de confianza que se había establecido desde hacía años entre el oncólogo y el paciente y sus familiares, la decisión de no seguir con más tratamiento activo no era bien acepta-

da, así que el oncólogo solicitó ayuda a sus compañeros para que esta decisión no fuera solo suya, sino una decisión consensuada. A partir de este caso surgió la idea de crear un Comité de tumores para valorar casos dudosos. Lo más importante es que no se quería que esto fuera solo una sesión clínica para discutir el manejo de pacientes complejos, sino que fuera un órgano con capacidad de decisión. Tras unas semanas, se decidió denominar a este comité «Comité de tumores de beneficio clínico», cuyo principal objetivo sería valorar los casos en los que exista alguna duda sobre el beneficio que puede aportar a un paciente concreto un determinado tratamiento (no solo farmacológico).

5. Beneficio clínico

En este contexto, es necesario explicar por qué puede haber dudas sobre el beneficio clínico cuando un fármaco está aprobado o ha sido estudiado en ensayos clínicos. Aunque se asume que el ensayo clínico aleatorizado (ECA) tiene un diseño adecuado, siempre hay que valorar la calidad de la evidencia para confirmar su validez tanto interna como externa, respondiendo a tres preguntas clave:

- ¿Qué debe medir?
- ¿Cómo medir?
- ¿Qué aplicabilidad tiene?

La variable principal del estudio es la única que permite extrapolar el valor de los resultados del ECA a la práctica clínica. En oncología debe permitirnos conocer la eficacia en términos de beneficio clínico relevante con el objetivo de que el paciente viva más o mejor que si no hubiese recibido el tratamiento. Para ello, la medida de referencia es la supervivencia global (SG), que es una variable sin ambigüedades. Sin embargo, cuando es larga, dificulta la detección de diferencias,

ya que estas dependerán también de otros factores como la duración del seguimiento, el tamaño muestral y los tratamientos administrados tras la progresión. Por ello, en algunos ECA se prefiere la supervivencia libre de progresión (SLP), que aunque no está afectada por las líneas de tratamiento posteriores, el cruzamiento ni los cuidados paliativos, sí lo está por el control de los efectos adversos. No obstante, aun con estas ventajas, la SLP genera dudas al hablar de beneficio clínico en el contexto de una enfermedad avanzada. El hecho de que las variables sustitutas se estén utilizando para la aprobación de fármacos supone la necesidad de completar los resultados de eficacia con estudios confirmatorios de la importancia clínica y la correlación con la SG. Una vez que conocemos que existen o no diferencias estadísticamente significativas, la siguiente cuestión es qué podría considerarse como representativo de una diferencia clínicamente importante. Obviamente, además de pretender que los medicamentos innovadores proporcionen diferencias estadísticas respecto a las alternativas existentes, deberían pretender no aportar una diferencia

marginal en la magnitud del beneficio clínico, sino una diferencia clínicamente significativa.

Existen diversas propuestas para definir lo que se considera una diferencia clínicamente significativa o relevante. Algunos autores¹³ consideran relevancia clínica un incremento en la SG de 3 meses (*hazard ratio* [HR] = 0,75) en tumores sólidos, y si hay que tener en cuenta la SLP una diferencia de 4-6 meses (HR = 0,5) y documentación de la calidad

de vida principalmente cuando hablamos de SLP. Desde la perspectiva de la ASCO¹⁴, una HR robusta (<0,8) con un aumento en la mediana de SG de entre 2,5 y 6 meses sería el resultado mínimo como punto de partida de discusión sobre el valor clínico a atribuir a un nuevo tratamiento. Y no solo puede haber dudas sobre la relevancia clínica de un nuevo fármaco, sino que además, cuando los pacientes difieren de los incluidos en el ECA, la duda es mayor¹⁵.

6. ¿Cómo se organiza el Comité de tumores de beneficio clínico?

El Comité de tumores de beneficio clínico se ha organizado como un comité de reunión semanal formado por los siguientes miembros:

- Facultativos del servicio de oncología médica: jefe de servicio, jefe de sección y médicos adjuntos. Los residentes acuden al comité, pero no son miembros con capacidad de decisión.
- Facultativos del servicio de farmacia hospitalaria del área oncohematológica.
- Jefe de la unidad de cuidados paliativos (medicina interna).
- Personal administrativo (secretaria).

El funcionamiento del Comité sigue el siguiente circuito (Figura 1):

1. Solicitud de valoración del caso: debe incluir la historia del paciente y la justificación de la solicitud. Esta solicitud se envía a la secretaria del Comité con un mínimo de 24 horas de antelación y ella incluye el caso en la agenda. En la sesión de comité, el oncólogo que solicita la valoración presenta el caso.

2. Asignación de discursor del caso: es otro oncólogo que apoya o rebate la solicitud inicial después de la presentación del caso.

3. Presentación de datos adicionales: el farmacéutico presenta datos relevantes acerca de la disponibilidad del tratamiento, los costes asociados y la valoración del beneficio clínico.

4. Discusión del caso por todos los miembros del Comité: se llega a una resolución final de apoyo o denegación de la solicitud. La decisión del Comité queda reflejada como Nota de Comité en la historia clínica del paciente.

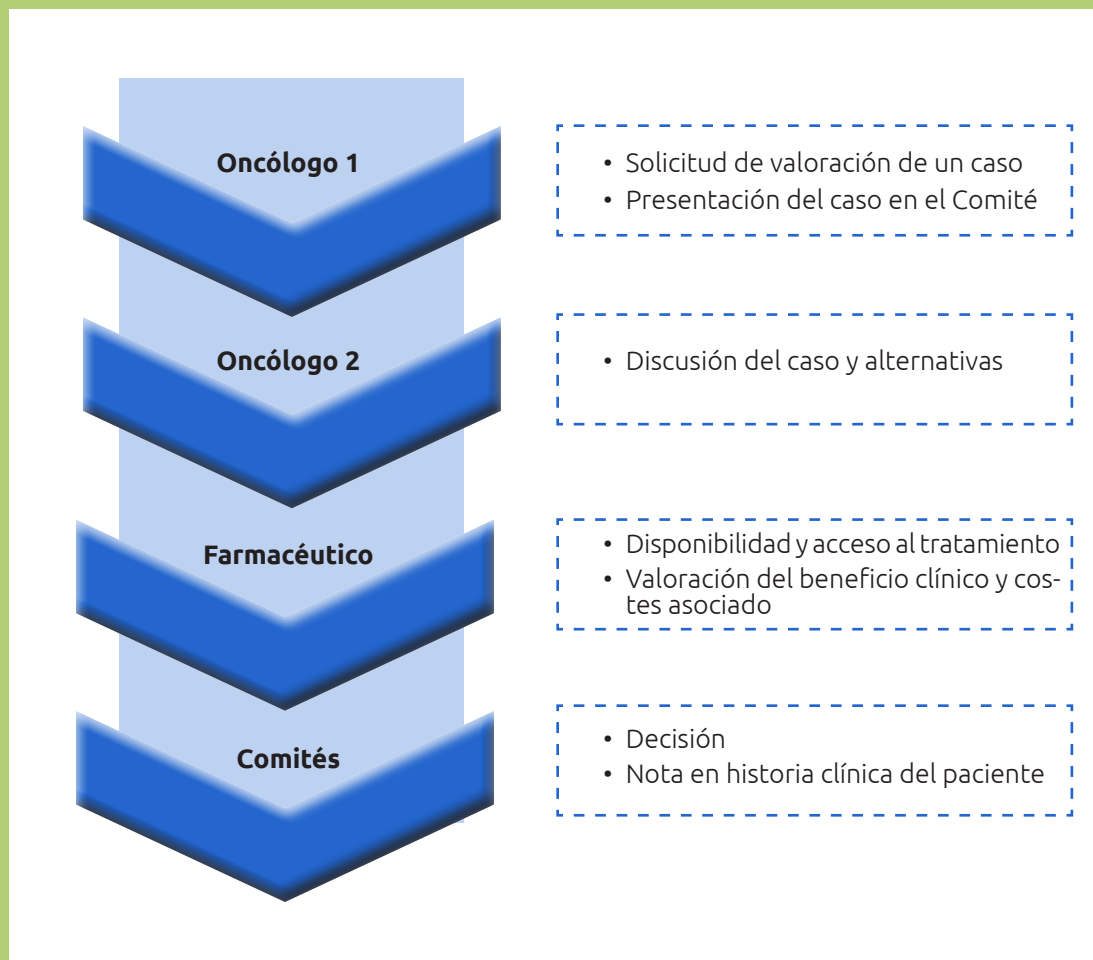
Aunque en un principio se planteó el Comité para la solicitud de valoración de casos dudosos, finalmente se consensuó que deben presentarse al Comité los siguientes casos:

- Pacientes con opciones terapéuticas que generen dudas sobre el beneficio clínico que pueden aportar.
- Pacientes a quienes se pretende derivar a otro centro para inclusión en ensayos



Figura 1.

Circuito del Comité de tumores de beneficio clínico.



clínicos no disponibles en nuestra comunidad. Para estos casos, el circuito no incluye la discusión del caso por otro oncólogo y no se hace la presentación de datos adicionales.

- Pacientes susceptibles de ser tratados con un fármaco fuera de indicación, pendiente de financiación o en situaciones especiales (programas de uso expandido, uso compasivo y medicamentos extranjeros). Si el Comité apoya la solicitud,

el servicio de farmacia elabora un informe para valoración por parte del Comité de uso especial de medicamentos del nuestro hospital y, tras su valoración, realiza los trámites oportunos para la adquisición del fármaco.

Una vez decido cómo iba a funcionar el Comité, el mayor reto era decidir cómo se iba a valorar el beneficio clínico. Para ello, se revisaron las principales escalas publicadas en los últimos años y su aplicabilidad en la práctica diaria.

7. Escalas de valoración del beneficio clínico

7.1 Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la European Society of Medical Oncology (ESMO-MCBS)

En el año 2015 se publicó una escala de beneficio clínico de los nuevos medicamentos oncológicos para tumores sólidos, denominada ESMO-MCBS (*European Society of Medical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale*)¹⁶. Se trata de una herramienta estandarizada y validada concebida para estratificar el valor terapéutico de los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer en función de la supervivencia que ofrecen y de su toxicidad y calidad de vida del paciente. Este modelo no contempla los costes del tratamiento debido a la variabilidad del precio de los fármacos en Europa. Su objetivo es ayudar a los oncólogos a explicar a sus pacientes las probabilidades de beneficio de un tratamiento, así como ayudar a los decisores de las administraciones sanitarias a priorizar los tratamientos en la toma de decisiones de financiación y reembolso. Actualmente se dispone de una nueva versión (v. 1.1)¹⁷

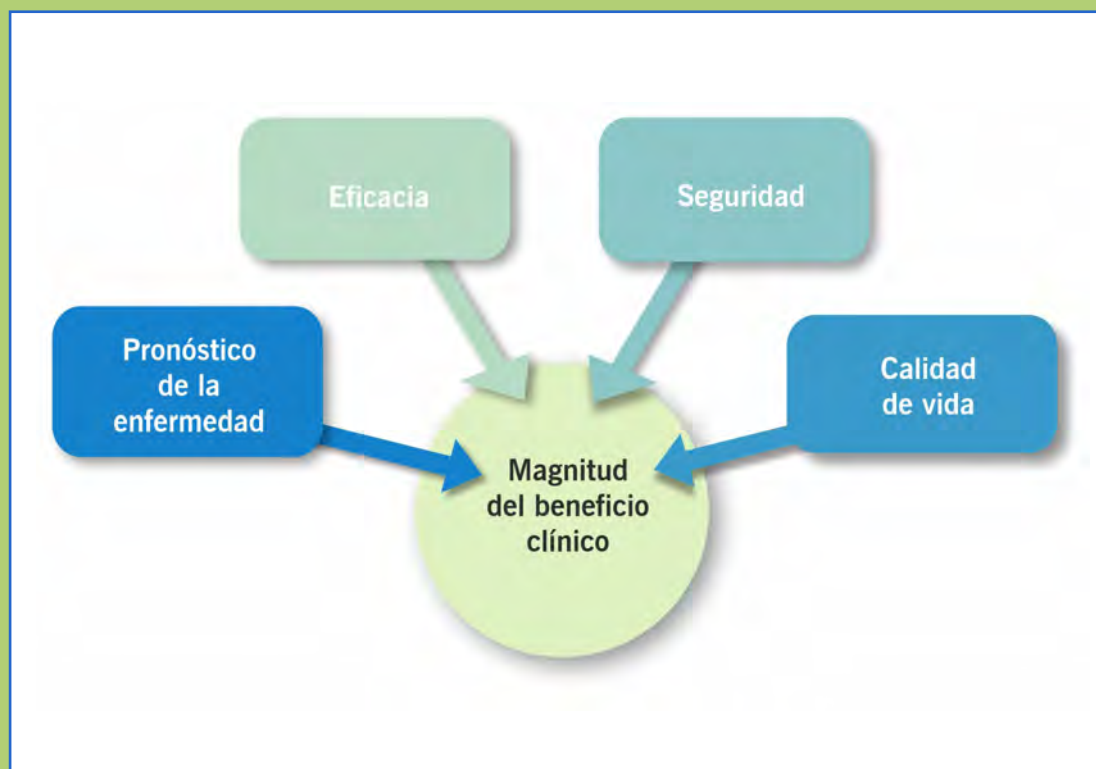
que incluye 10 modificaciones, entre las que destaca una adaptación para la evaluación de fármacos aprobados basándose en un estudio de una sola rama, ya que la versión v.1.0 solo podía evaluar ensayos comparativos. La evidencia del beneficio clínico deriva de los ECA que permiten obtener datos de eficacia y seguridad. El beneficio potencial de un nuevo tratamiento se resume en que el paciente debe vivir más o mejor, evaluado en estudios clínicos que midan el efecto en SG, SLP o variables subrogadas validadas (Figura 2). Se plantean en forma piramidal dos escenarios terapéuticos diferenciados:

- Para tratamientos potencialmente curativos, el formulario 1 está diseñado para las terapias adyuvantes o potencialmente curativas en los que los datos de SG no están disponibles. Por consiguiente, la SLP, la supervivencia libre de recaída, la supervivencia libre de evento, el tiempo hasta la progresión o la supervivencia libre de enfermedad a distancia pueden utilizarse como medidas subrogadas siempre que hayan sido validadas. La

F02

Figura 2.

Factores considerados en la escala de beneficio clínico ESMO.



categorización de la magnitud del beneficio clínico en este escenario se realiza con una escala categórica A, B y C, siendo A el mayor nivel de beneficio clínico.

- Para tratamientos oncológicos no curativos existen cinco formularios que se diferencian según sean el objetivo principal del estudio y la supervivencia del grupo control (Figura 3). Para todos estos formularios, la magnitud del beneficio clínico se realiza con una escala numérica en la que existen bonificaciones y deducciones por SG a largo plazo, toxicidad y calidad de vida. La máxima puntuación de la escala es 5 y la puntuación final se obtiene tras la valoración conjunta de la eficacia y la seguridad (Figura 4).

Como limitaciones de la ESMO-MCBS cabe destacar el haber sido desarrollada y validada solo para fármacos en tumores sólidos. La European Hematology Association (EHA) y la ESMO han publicado la adaptación para fármacos oncohematológicos¹⁸. Otra limitación es el hecho de no incluir ajustes según criterios de validez interna y externa de los ensayos clínicos que valora; además, el beneficio clínico se centra de manera muy meticulosa en la valoración de la eficacia, y no analiza con tanta profundidad la toxicidad y la calidad de vida. Otra crítica que se puede hacer a la ESMO-MCBS es que se basa en la evaluación de un fármaco considerando un único ensayo clínico, cuando la evaluación puede y debe basarse en el análisis conjunto de varios ensayos clínicos. Estas limitaciones son las lógicas de todo esfuerzo de síntesis de conceptos complejos traducidos a una escala, y por supuesto no restan validez y aplicabilidad a la herramienta.

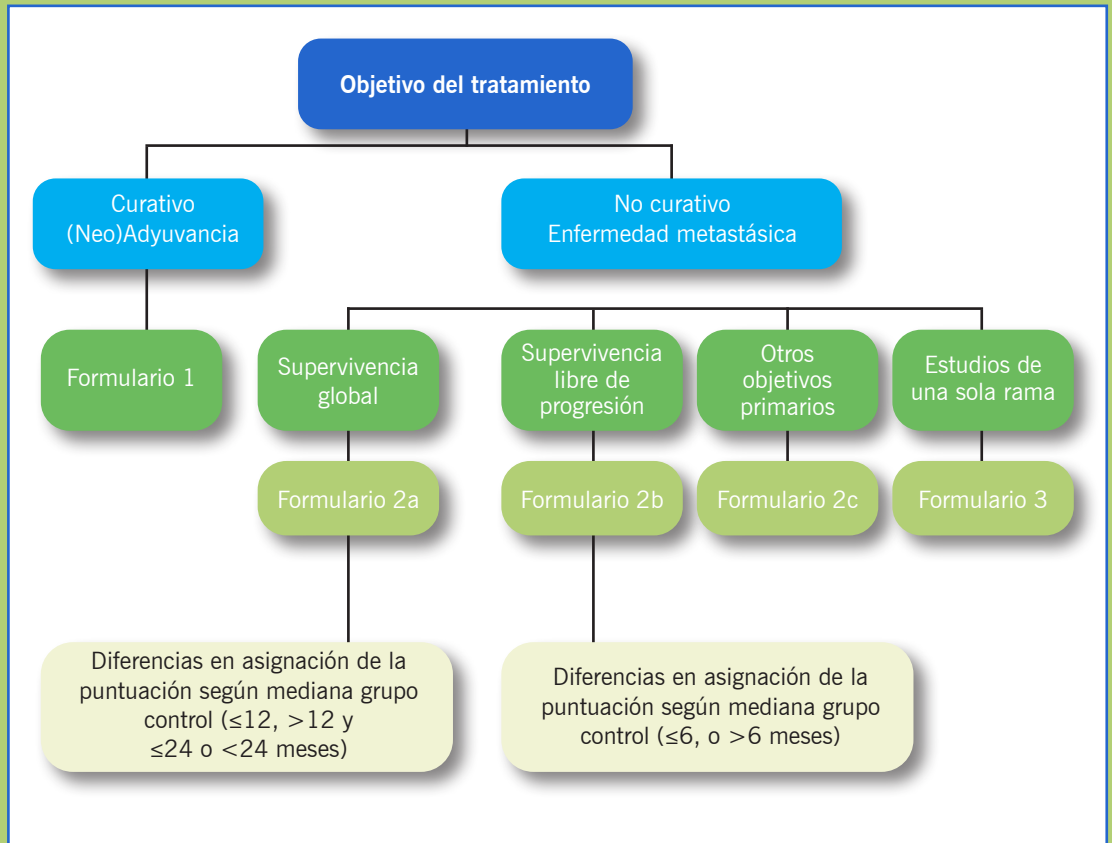
7.2. Otras escalas de valoración del beneficio clínico

La ESMO no ha sido la única sociedad científica importante que busca promover la utilidad en la evaluación de fármacos antineoplásicos. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) también propuso en 2015 un método para evaluar la utilidad clínica con un umbral para el beneficio clínico significativo: la *ASCO-Value Framework* (ASCO-VF), un modelo concebido para ayudar a facilitar la toma de decisiones compartida médico-paciente sobre los beneficios clínicos y los costes¹⁹. En la definición de valor del sistema diseñado por ASCO se emplean dos enfoques diferenciados: uno para tratamiento del cáncer avanzado y otro para tratamientos potencialmente curativos (terapias adyuvantes o neoadyuvantes). La principal diferencia del marco de evaluación ASCO es que puntúa numéricamente el beneficio sanitario neto (BSN) del tratamiento, sumando o restando puntos según su beneficio clínico, su toxicidad y otros factores que considera relevantes, y añadiendo también su coste. Este coste, mensual o total, incluye el coste de adquisición del fármaco y el copago para el paciente, pero no el resto de los costes relacionados con el tratamiento (hospitalizaciones, uso de urgencias, pérdidas de productividad, cuidados personales, desplazamientos, etc.), ante la dificultad de determinarlos. Tras publicar la versión inicial en el año 2015, la ASCO invitó a la opinión pública a comentar la escala durante un período de 60 días, y con los comentarios recibidos realizó algunos cambios²⁰. En los tratamientos para cáncer avanzado, el beneficio clínico se determina a partir de una sola medida de resultado, siendo la mejor opción posible la HR de mortalidad, seguida de la SG, la pro-

F03

Figura 3.

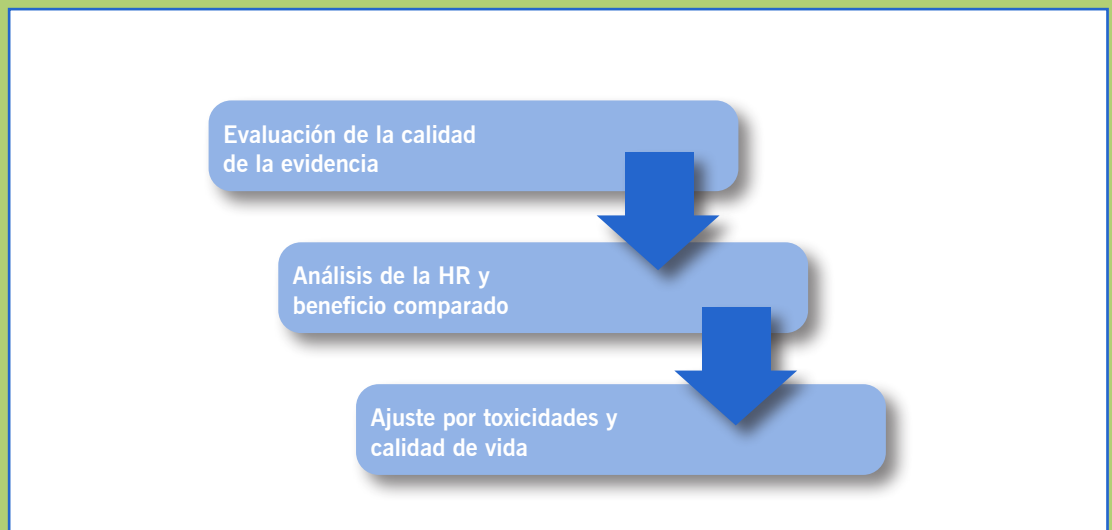
Resumen de los formularios de la escala ESMO de valoración de la magnitud del beneficio clínico.



F04

Figura 4.

Fases del proceso de análisis de la magnitud de beneficio clínico con la escala ESMO.



gresión de la enfermedad, la SLP y la tasa de respuesta. La toxicidad se mide en términos de mejora en el grado y la frecuencia de las toxicidades que presente el paciente frente al comparador, y se restan o suman hasta 20 puntos en función de cómo (peor o mejor) sea tolerado el nuevo régimen. Además del beneficio clínico y de la toxicidad, se pueden obtener hasta 60 puntos más al tener en cuenta algunos criterios adicionales, tales como la paliación de síntomas y las mejoras en el intervalo libre de tratamiento o en la calidad de vida, entre otros. A partir de las puntuaciones anteriores se obtiene un valor numérico del BSN del fármaco evaluado, que se complementa con información sobre el coste mensual total del tratamiento. Por su parte, para los tratamientos adyuvantes, el beneficio clínico se determina también preferiblemente a partir de la HR de mortalidad, seguida de la SG, y en caso de no disponer de ninguno de estos datos, a partir de la HR o de la mediana de la SLP. La toxicidad se mide del mismo modo que para los tratamientos dirigidos al cáncer avanzado, y se permite la adición de 20 puntos en caso de que el tratamiento suponga una mejora del 50% o más en la proporción de pacientes vivos en un momento dado. El BSN resultante se combina con el coste total del tratamiento (coste del ciclo multiplicado por número de ciclos).

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es una organización sin ánimo de lucro que agrupa a 27 centros estadounidenses de investigación sobre el cáncer y ofrece guías de tratamiento por tumor muy actualizadas. El NCCN ha desarrollado unos bloques de evidencia para representar visualmente cinco categorías que aportan la información más relevante sobre el tratamiento que debe

ser evaluado, siguiendo las recomendaciones contenidas en las guías oncológicas de práctica clínica del mismo NCCN²¹. La representación gráfica de estos cinco factores pretende aportar una impresión general sobre el tratamiento, para ser de ayuda tanto a clínicos y proveedores como a pacientes, con el fin de poder seleccionar de manera informada entre las diferentes opciones de tratamiento.

Las categorías consideradas son:

- Eficacia: medida en que el tratamiento consigue alargar la vida o reducir la progresión de la enfermedad o los síntomas.
- Seguridad: probabilidad de sufrir efectos adversos derivados del tratamiento.
- Calidad de la evidencia: número y tipo de ensayos clínicos relevantes para el tratamiento.
- Consistencia de la evidencia: grado en que los ensayos clínicos utilizados presentan resultados consistentes.
- Asequibilidad: coste total de la intervención (fármaco, manejo de la toxicidad, etc.).

Cada categoría se puntúa de 1 (menos favorable) a 5 (más favorable). El método no sintetiza explícitamente estos atributos, como sí ocurre con otras herramientas, pero ofrece una imagen muy ilustrativa del valor.

Finalmente, en nuestro Comité se decidió usar principalmente la escala ESMO por su facilidad de aplicación y por ser la sociedad de referencia en Europa.

8. Conclusiones

El escenario de tratamiento en el campo de la oncología médica es cada vez más complejo, y a esta complejidad se añaden incertidumbres asociadas al gran desarrollo de nuevos tratamientos, algunos con beneficios dudosos, y a la necesidad de usar estos tratamientos en condiciones no ideales. Todo ello hace que surjan nuevas necesidades organizativas, como la creación de comités para debatir y

compartir las decisiones. La implicación del farmacéutico en estas nuevas tareas es clave para contribuir al uso adecuado de los fármacos y conseguir el máximo beneficio en los pacientes oncológicos. Para ello, es necesario estar integrado en los equipos clínicos y mantener un alto grado de formación y capacitación con el objetivo de dar respuesta a las nuevas necesidades.

9. Bibliografía

1. Jara Sánchez C, Cámara Vicario JC. Comité de tumores. En: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Primer Libro Blanco de la Oncología Médica en España*. Dossier 2006. Madrid: SEOM; 2006. p. 355-67.
2. Holle LM, Harris CS, Chan A, Fahrenbruch RJ, Labdi BA, Mohs JE, *et al*. Pharmacists' roles in oncology pharmacy services: results of a global survey. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23:185-94.
3. Walko C, Kiel PJ, Kolesar J. Precision medicine in oncology: new practice models and roles for oncology pharmacists. *Am J Heal Pharm*. 2016;73:1935-42.
4. Saluja R, Arciero VS, Cheng S, McDonald E, Wong WWL, Cheung MC, *et al*. Examining trends in cost and clinical benefit of novel anticancer drugs over time. *J Oncol Pract*. 2018;14:e280-94.
5. Tibau A, Molto C, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, *et al*. Magnitude of clinical benefit of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:486-92.
6. Jiang DM, Chan KKW, Jang RW, Booth C, Liu G, Amir E, *et al*. Anticancer drugs approved by the Food and Drug Administration for gastrointestinal malignancies: clinical benefit and price considerations. *Cancer Med*. 2019;8:1584-93.
7. Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28:1111-6.
8. Marino P, Jalbert A-C, Duran S, Mancini J, Gonçalves A, Rodwin M. The price of added value for new anti-cancer drugs in France 2004-17. *Ann Oncol*. 2019;30 (Suppl 5):1629O_PR.
9. Kopp C. What is a truly innovative drug? *Can Fam Physician*. 2002;48:1413-26.
10. Chakravarthy R, Cotter K, DiMasi J, Milne C-P, Wendel N. Public- and private-sector contributions to the research and development of the most transformational drugs in the past 25 years: from theory to therapy. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50:759-68.
11. Ward DJ, Slade A, Genus T, Martino OI, Stevens AJ. How innovative are new drugs launched in the UK? A retrospective study of new drugs listed in the British National Formulary (BNF) 2001-2012. *BMJ Open*. 2014;4:e006235.
12. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE. n.º 174, de 20 de julio de 2009. p. 60904-13.
13. Ocana A, Tannock IF. When are positive clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:16-20.
14. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, *et al*. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32:1277-80.
15. Cheng S, Qureshi M, Pullenayegum E, Haynes A, Chan KKW. Do patients with reduced or excellent performance status derive the same clinical benefit from novel systemic cancer therapies? A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2017;2:1-8.

16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, *et al.* A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26:1547-73.
17. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, *et al.* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017; 28:2340-66.
18. Kiesewetter B, Cherny NI, Boissel N, Cerisoli F, Dafni U, de Vries EGE, *et al.* EHA evaluation of the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 (ESMO-MCBS v1.1) for haematological malignancies. *ESMO Open.* 2020;5:e000611.
19. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, *et al.* American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol.* 2015;33:2563-77.
20. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, *et al.* Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol.* 2016;34:2925-33.
21. Carlson RW, Jonasch E. NCCN evidence blocks. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2016;14 (5 Suppl):616-9.